

Ю.О. Милославська

Роль лептину та ендотеліну-1 у формуванні несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії у поєднанні з метаболічним синдромом

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром, лептин, ендотелін-1, кардіоваскулярне ремоделювання, прогноз.

У дослідження відібрано 68 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії 1–2 ступеня із документованим метаболічним синдромом за класифікацією IDF (2005) та 30 здорових осіб. Мета роботи полягала у визначенні прогностичного потенціалу лептину та ендотеліну-1 у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з метаболічним синдромом. Аналіз отриманих даних показав, що точками розподілу оптимальної концентрації лептину та ендотеліну-1 щодо визначення ризику виникнення кардіоваскулярного ремоделювання при ізольованому аналізі вмісту цих гормонів є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно. Разом з цим, прогностична значущість моделі, побудована на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину – >9,5 нг/мл та індекс маси тіла – >25 кг/м²), є оптимальною для стратифікації пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії з метаболічним синдромом у групу ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання. При ізольованому використанні щодо прогнозування кардіального та васкулярного ремоделювання ознака цукровий діабет 2 типу значно переважає інші предиктори за специфічністю та відношенням правдоподібності позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю лептину та ендотеліну-1.

Роль лептина и эндотелина-1 в формировании неблагоприятного кардиоваскулярного ремоделирования у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с метаболическим синдромом

Ю.А. Милославская

В исследование отобраны 68 больных гипертонической болезнью II стадии 1–2 степени с документированным метаболическим синдромом согласно критериям IDF (2005) и 30 здоровых лиц. Целью исследования было определение прогностического потенциала лептина и эндотелина-1 у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с метаболическим синдромом. Анализ полученных результатов показал, что точками распределения нормальной концентрации лептина и эндотелина-1 в отношении определения риска возникновения кардиоваскулярного ремоделирования при изолированном анализе содержания этих гормонов были 10,1 нг/мл и 3,0 фмоль/мл соответственно. Вместе с этим, прогностически значимая модель, которая построена на четырех признаках (сахарный диабет 2 тип, концентрация эндотелина-1 >2,5 фмоль/мл, концентрация лептина – >9,5 нг/мл и индекс массы тела – >25 кг/м²), является оптимальной для стратификации пациентов с гипертонической болезнью II стадии с метаболическим синдромом в группу риска возникновения неблагоприятного кардиоваскулярного ремоделирования. При изолированном использовании для прогнозирования кардиального и васкулярного ремоделирования признак сахарный диабет 2 типа значительно превосходит другие предикторы по специфичности и правдоподобности положительного результата, но уступает по чувствительности и положительной прогностической ценности лептину и эндотелину-1.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, метаболический синдром, лептин, эндотелин-1, кардиоваскулярное ремоделирование, прогноз.

Патология. – 2012. – №2 (25). – С. 14–20

Predicting value of leptin and endothelin-1 toward to unfavorable cardiovascular remodelling in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

Yu.A. Miloslavskaya

68 patients with essential arterial hypertension II stage and 1 - 2 degree with documented metabolic syndrome according to IDF (2005) criteria and also 30 healthy volunteers were enrolled to the study. Aim of the study was to define prognostic value of leptin and endothelin-1 in patients with essential arterial hypertension combined with metabolic syndrome. Analysis of obtained results showed that cut-off values of leptin and endothelin-1 concerning the risk of cardiovascular remodelling at isolated analysis of these hormones content were 10.1 ng/ml and 3.0 fmol/ml respectively. At the same time prognostically significant model based on four factors (2nd type diabetes mellitus, plasma level of both endothelin-1 > 2.5 fmol/ml and leptin > 9.5 ng/ml and also body mass index >25 kg/m²) was optimal for stratification of the patients into high risk group of unfavorable cardiovascular remodeling onset. While used alone for prognostic aim, factor «diabetes mellitus 2nd type» significantly exceeds other predictors of cardiovascular remodeling taking into consideration specificity and verisimilitude of positive result, while it has lesser sensitivity and positive prognostic significance than both leptin and endothelin-1.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, leptin, endothelin-1, cardiovascular remodelling, prognosis.

Pathologia. 2012; №2 (25): 14–20

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) знаходяться на першому місці серед причин смертності в Україні [3]. Важливу роль у їх виникненні відіграють артеріальна гіпертензія, метаболічні коморбідні стани, насамперед, цукровий діабет, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та метаболічний синдром [2,4]. Кардіоваскулярне ремоделювання, будучи патогенетичним компонентом регуляції судинного тону та гомеостазу в умовах хронічного підвищення системного артеріального тиску та метаболічних коморбідних станів, стає предиктором прогресування та ускладненого перебігу артеріальної гіпертензії (АГ) [5]. Інтегральним механізмом, що здійснює взаємозв'язок між кардіоваскулярним ремоделюванням і метаболічною дезадаптацією при формуванні метаболічного синдрому, є адипоцитарна активація та інсулінорезистентність [1,6]. Надлишкова продукція деяких адипоцитокінів, таких як лептин, не тільки уповільнює реалізацію механічних властивостей ендотелію артерій і призводить до виникнення його дисфункції, але й модулює негативний вплив на структурно-функціональне ремоделювання серця як безпосередньо, так і шляхом стимуляції продукції ендотеліну-1, що має найвищі вазоконстрикторні та проліферативні властивості [8,12].

Мета роботи

Визначення прогностичного потенціалу лептину та ендотеліну-1 у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в поєднанні з метаболічним синдромом.

Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучені 68 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії 1–2 ступеня з документованим метаболічним синдромом (МС) за класифікацією IDF (2005) та 30 здорових осіб.

Критерії залучення хворих у дослідження: вік від 30 до 65 років включно, наявність встановленого діагнозу ГХ II стадії 1–2 ступеня, наявність встановленого діагнозу метаболічний синдром, синусовий ритм, підписана інформована згода на участь у дослідженні. У якості критеріїв виключення з дослідження використовували наявність документованої ішемічної хвороби серця, симптоматичну АГ, серцеву недостатність II–IV ФК, фракцію викиду нижче 45%, гемодінамічно значущі порушення ритму серця, що вимагають медикаментозної корекції; наявність в анамнезі транзиторних ішемічних атак та мозкового інсульту, неконтрольовану глікемію або рівень гліколізованого гемоглобіну більше 6,5%, нездатність і неготовність пацієнтів виконувати протокол цього дослідження, наявність аутоімунних захворювань і зл�акісних новоутворень, хронічну ниркову недостатність III–VI стадій, наявність діабетичної нефропатії 3–5 стадії за Mogensen, цукровий діабет I типу, постійну терапію тїазолідіндіонами, інші захворювання, що, на думку дослідника, могли б незалежно впливати на перебіг ГХ.

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, контрольоване випробування.

Усім хворим у рамках здійсненого дослідження після підписання інформованої згоди виконано трансторакальну ехокардіографію за загальноприйнятим методом [7] на апараті Ultima PRO 30 («Радмір», Україна) в В-режимі ехолокації з парастернальної, субкостальної й апікальної позицій по короткій і довгій осі датчиком P5 MHz. Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ вимірювали планіметричним модифікованим методом Сімпсона. Дуплексну кольорову ехографію загальної сонної артерії (ЗСА) проводили усім хворим за стандартною методикою з вимірюванням товщини інтимо-медіального сегмента (ТІМС), вазореографію з вимірюванням швидкості розповсюдження пульсової хвилі, отримані зразки крові для подальшого центрифугування, фасування та зберігання у відповідних до протоколу умовах з подальшим визначенням плазмового вмісту лептину, інсуліну та ендотеліну-1 за методом ELISA.

У всіх хворих оцінювали показники стану обміну вуглеводів (глікемія натщесерце, показник Hb1Ac) та розраховували індекси HOMA-IR та CARO-IR за традиційними формулами. Рівень загального холестерину (ХС), ТГ та ХС ЛПВП, ХСЛПНЩ оцінювали на біохімічному аналізаторі POINTE-180 (США) з використанням стандартних наборів реактивів HUMAN (Німеччина).

Етична декларація. Дослідники суворо дотримувалися усіх вимог, що висуваються до клінічних випробувань відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, Конвенції про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження і законодавство України.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів статистичних програм «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для кожної з безперервних величин, залежно від типу їх розподілу, визначали або середню (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану і квартилі розподілу. При порівнянні груп хворих за основними показниками (залежно від типу розподілів аналізованих показників) використовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона. Для аналізу таблиць зв'язаності 2×2 застосовували двосторонній точний критерій Фішера. Для перевірки гіпотези про ідентичність розподілів показників у динаміці використовували критерій Фрідмана. Для формування однорідних груп використано метод кластерифікації за показником

контрастності розбиття. Після виділення дисперсії для кожного фактора застосували метод «кам'янистого факторіального осипу» з визначенням критерію Кеттеля та Кайзера з перевіркою характеру розподілу й використанням методу ANOVA та непараметричної інтенсивної моделі пропорційності за методом Кокса.

Результати та їх обговорення

Середня величина індексу маси тіла (ІМТ) у хворих на ГХ у поєднанні з МС склала 31,2 (28,4–35), у чоловіків – 31,2 (28,1–33,8) кг/м², у жінок – 31,2 (29,1–35,2) кг/м² (p<0,05). Кількість осіб з документованим цукровим діабетом 2 типу складала 24 (10 чоловіків і 14 жінок).

У якості робочої гіпотези припустили, що у хворих на ГХ II стадії в поєднанні з МС існує залежність плазмового вмісту лептину та ендотеліну-1 від анамнестичних, антропометричних, кардіогемодинамічних та інших факторів. Тому доцільно перевірити припущення, що останні можуть впливати на розвиток потенційно несприятливих геометричних моделей ГЛШ і прогресування васкулярного ремоделювання. До останніх віднесли наявність концентричного та ексцентричного ремоделювання ЛШ, а також підвищення швидкості розповсюдження пульсової хвилі (ШРПХ) вище за 95 перцентиль референсних значень. З цією метою методом побудови нейронних мереж використано показники, що визначали стан хворого на етапі залучення в дослідження, зокрема чоловіча стать (X1), вік (X2), цукровий діабет 2 типу (X3), АГ сер. (X4), КДО ЛШ (X5), КСО ЛШ (X6), фракція викиду (ФВ) ЛШ (X7), кінцево-діастолічний розмір лівого передсердя (X8), ЧСС (X9), доплерографічний індекс (X10), індекс маси міокарда ЛШ (X11), індекс маси тіла (X12), міокардіальний стрес (X13), відносна товщина стінки ЛШ (X14), ексцентрична та концентрична гіпертрофія ЛШ (X15), ШРПХ по аорті (X16), ШРПХ по аорто-гомілковому сегменту (X17),

ТІМС ЗСА (X18), тонуус крупних артерій стегна (X19), рівень загального холестерину (X20), рівень тригліцеридів (X21), рівень ліпопротеїдів високої щільності (X22), рівень ліпопротеїдів низької щільності (X23), показник НОМА-ІR (X24), показник CARO-ІR (X25), рівень інсуліну в плазмі крові (X26), рівень лептину в плазмі крові (X27), рівень ендотеліну-1 плазми крові (X28) (всього 28 показників).

Усі проаналізовані фактори розподілено на 8 кластерів, зокрема С11 – вік, стать, С12 – АГ, С13 – наявність цукрового діабету 2 типу як компонента метаболічного синдрому та гіперліпідемії, С14 – індекс маси тіла, С15 – ГЛШ та геометрична модель ЛШ, С16 – індикатори контрактильної функції міокарду (ФВ ЛШ, КДР ЛШ, КСР ЛШ, КДР ЛП), С17 – показники васкулярного ремоделювання (ТІМС ЗСА, ШРПХ по аорті та аорто-гомілковому сегменту, тонуус крупних артерій стегна) та С18 – біологічні маркери МС (концентрації лептину, інсуліну, ендотеліну-1, індекси інсулінорезистентності НОМА-ІR, CARO-ІR).

Після кластерифікації варіанс застосували метод ANOVA для перевірки гіпотези щодо коректності вибраних кластерів, що відповідають випадковим або фіксованим ефектам. Як свідчать отримані дані, найбільшу залежність фіксованих ефектів, визначених як С15 та С17, зазнали від С13, С14, С18 та С11, С12, С13, С18 відповідно (табл. 1).

Грунтуючись на отриманих даних, вважаємо, що для подальшого аналізу впливу визначених кластерів на виникнення несприятливого ремоделювання серця та судин у обстежених осіб необхідно утворити перелік факторів, що є найбільш впливовими на досліджувані. З цією метою проведено додаткове обчислення величин дисперсій варіанс, включених до кластерів С11, С12, С13, С14, С18. Після виділення дисперсії для кожного фактора застосували метод «кам'янистого факторіального осипу»

Таблиця 1

Оцінка коваріацій між фіксованими та випадковими ефектами щодо визначених кластерів. Результати дослідження за методом one-way ANOVA

Фіксований ефект	Випадковий ефект	ss±SD*	MS±SD*	P**
C15	C11	1071,5±6,77	531,2±4,90	<0,05
	C12	1127,2±11,4	698,3±3,60	<0,012
	C13	18050,2±37,8	6789,1±9,20	<0,009
	C14	1150,8±10,12	703,6±3,20	<0,024
	C16	976,4±3,13	321,8±1,15	<0,001
	C17	880,2±5,40	163,2±1,22	<0,016
	C18	19171,12±21,4	7981,3±5,60	<0,003
C17	C11	1103,1±7,25	580,4±2,78	<0,0015
	C12	17201,3±65,9	4190,5±23,0	<0,0018
	C13	18770,5±39,1	6999,4±18,40	<0,007
	C14	1040,3±8,90	693,6±2,80	<0,003
	C15	466,0±4,50	81,2±1,04	<0,02
	C16	360,7±6,10	75,2±1,35	<0,026
	C18	19050,2±26,5	7751,6±5,30	<0,007

Примітки: С11 – вік і стать, С12 – АГ, С13 – наявність цукрового діабету 2 типу як компонента метаболічного синдрому та гіперліпідемія, С14 – індекс маси тіла, С15 – ГЛШ і геометрична модель ЛШ, С16 – ФВ ЛШ, С17 – показники васкулярного ремоделювання (ТІМС ЗСА, ШРПХ по аорті та аорто-гомілковому сегменту) та С18 – біологічні маркери МС (концентрації лептину, інсуліну, ендотеліну-1, індекси інсулінорезистентності НОМА-ІR, CARO-ІR); * – похибку обчислено за методом Саттервейта; ** – при визначенні P застосовували точний критерій Фішера; ss – сума квадратів; SD – стандартне відхилення.

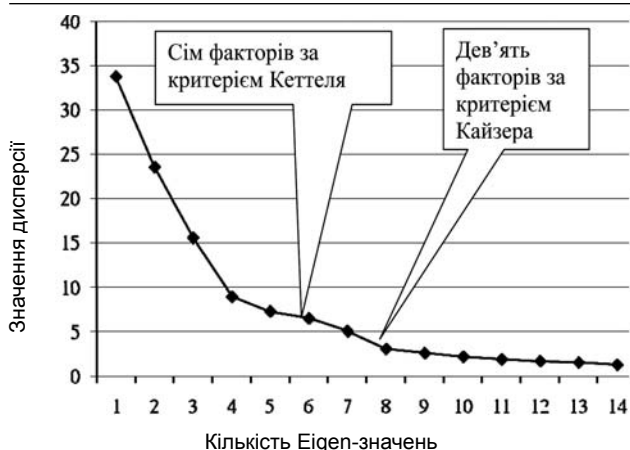


Рис. 1. Результати факторного аналізу за критеріями Кеттеля та Кайзера щодо визначення найвагоміших факторів впливу на виникнення прогностично несприятливої моделі геометрії ЛШ (ексцентрична та концентрична ГЛШ) методом «кам'янистого факторіального осипу».

з визначенням критерію Кеттеля та Кайзера (рис. 1). Аналіз отриманих даних показав, що достатня кількість факторів впливу у відношенні прогностично несприятливого кардіального ремоделювання, власне значення дисперсії яких перевищує 1,0, з використанням критерію Кайзера відрізається числом 9. Проте оптимальна кількість факторів впливу, оцінена з використанням критерію Кеттеля, є меншою і дорівнює 7, зокрема цукровий діабет 2 типу, АГ, індекс маси тіла >25 кг/м², концентрації лептину та ендотеліну-1 вище 9,5 нг/мл та 2,5 фмоль/мл відповідно, вік, чоловіча стать.

Враховуючи, що існують певні лімітації щодо ідентифікації оптимальної кількості факторів впливу методом «кам'янистого факторіального осипу», здійснено уні- та мультіваріантний аналіз прогностичного значення виявлених факторів.

У ході уніваріантного аналізу виявилось, що найбільшу позитивну прогностичну цінність відносно до формування прогностично несприятливого кардіального ремоделювання мають індекс маси тіла >25 кг/м² (BP=2,72; 95% ДІ=1,70–3,24; P<0,05), концентрація лептину > 9,5 нг/мл (BP=2,60; 95% ДІ=1,50–3,32; P<0,001), концентрація

ендотеліну-1 > 2,5 фмоль/мл (BP=2,58; 95% ДІ=1,40–3,32; P<0,05), цукровий діабет 2 типу (BP=2,50; 95% ДІ=1,16–3,80; P<0,01), вік (BP=2,08; 95% ДІ=1,12–3,00; P<0,05), чоловіча стать (BP=2,06; 95% ДІ=1,65–3,00; P<0,05) та АГ (BP=2,02; 95% ДІ=1,50–2,70; P<0,05).

У поліваріантній моделі прогностична цінність зазначених факторів збереглась, хоча абсолютні величини ВР дещо знизились. Це, зокрема, означає, що виявлені фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо настання несприятливого клінічного результату захворювання. Разом з цим, необхідно зазначити, що використаний метод пропорційної інтенсивності за Коксом ґрунтується на припущенні про незалежність впливу кожного з названих факторів від часу протягом усього періоду спостереження. Але доведено факт наявності експоненціального характеру розподілу варіанс частот виявлення кінцевих точок свідчить про можливість недооцінки деяких факторів впливу.

Для виявлення значущості впливу кожного з виділених факторів використано метод побудови логістичної регресійної моделі прогнозування. Модель виявилась адекватною та достовірною за критерієм χ^2 ($\chi^2=44,8$, p<0,0012). Результати аналізу коефіцієнтів моделі найбільш значущих варіанс наведено в таблиці 2.

Аналогічно здійснено аналіз впливу факторів на важкість процесів васкулярного ремоделювання. Серед досліджуваних факторів були вік, чоловіча стать, АГ, наявність цукрового діабету 2 типу як компонента метаболічного синдрому, індекс маси тіла, рівень загального холестерину, рівень тригліцеридів, рівень ліпопротеїдів високої щільності, рівень ліпопротеїдів низької щільності, концентрації лептину, інсуліну, ендотеліну-1, індекси інсулінорезистентності НОМА-IR та CARO-IR.

За методом «кам'янистого факторіального осипу» величини критеріїв Кеттеля та Кайзера однакові й дорівнюють 9, зокрема, цукровий діабет 2 типу, АГ, індекс маси тіла >25 кг/м², концентрації лептину та ендотеліну-1 вище 9,5 нг/мл та 2,5 фмоль/мл відповідно, вік, чоловіча стать, рівень ліпопротеїдів низької щільності >3,7 ммоль/л, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (рис. 2).

Таблиця 2

Прогностичне значення факторних коваріанс у логістичній регресійній моделі щодо ризику виникнення прогностично несприятливого кардіального ремоделювання

Фактор впливу	Значення коефіцієнта прогнозування, b±m	Рівень значущості відмінності коефіцієнта прогнозування від 0	Відношення шансів	
			M	95% BI
Індекс маси тіла >25 кг/м ²	-10,4±1,90	0,028	0,50	0,38–0,75
Концентрація лептину >9,5 нг/мл	-8,8±1,48	0,030	0,67	0,1–0,82
Концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл	-7,40±1,15	0,036	0,72	0,64–0,90
Цукровий діабет 2 типу	-2,55±1,11	0,05	0,74	0,50–0,89
Вік	-1,82±0,20	0,03	0,80	0,75–1,01
Чоловіча стать	-0,55±0,27	0,02	0,78	0,53–0,98
АГ	-1,60±0,15	0,04	0,75	0,53–0,95
Const	1,1±0,10	0,17	1,13	0,98–1,19



Рис. 2. Результати факторного аналізу за критеріями Кеттеля та Кайзера щодо визначення найвагомійших факторів впливу на важкість васкулярного ремоделювання методом «кам'янистого факторіального осипу».

У ході уніваріантного аналізу виявилось, що найбільшу позитивну прогностичну цінність відносно до формування прогностично несприятливого васкулярного ремоделювання мають цукровий діабет 2 типу (BP=2,80; 95% ДІ=1,60–3,90; P<0,001), концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл (BP=2,70; 95% ДІ=2,10–3,60; P<0,05), АГ (BP=2,34; 95% ДІ=1,54–2,80; P<0,05), вік (BP=2,00; 95% ДІ=1,50–3,30; P<0,05), концентрація лептину > 9,5 нг/мл (BP=1,90; 95% ДІ=1,10–2,27; P<0,02), НОМА-ІR (BP=1,50; 95% ДІ=1,10–2,00; P<0,01), рівень ліпопротеїдів низької щільності >3,7 ммоль/л (BP=1,20; 95% ДІ=1,02–2,10; P<0,05), чоловіча стать (BP=1,04; 95% ДІ=0,87–1,67; P<0,05). У поліваріантній моделі прогностична цінність зазначених факторів збереглась.

Модель виявилась адекватною та достовірною за критерієм χ^2 ($\chi^2=38,6$, p<0,001). Результати аналізу коефіцієнтів моделі найзначущих варіанс наведено в таблиці 3. Як свідчать отримані дані, серед проаналізованих варіанс найвагомійшими факторами, що модулюють прогресування васкулярного ремоделювання, є цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація

лептину >9,5 нг/мл, АГ, індекс маси тіла >25 кг/м² та рівень ліпопротеїдів низької щільності >3,7 ммоль/л.

Отже, в логістичній регресійній моделі щодо ризику виникнення прогностично несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання найбільшу вагу мали наступні коваріанси: індекс маси тіла >25 кг/м², цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл, АГ, НОМА-ІR і рівень ліпопротеїдів низької щільності >3,7 ммоль/л. Для виявлення мінімального набору факторних ознак, що найбільше пов'язані з виникненням потенційно несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання, використано метод покрокового виключення. У результаті аналізу відібрано 4 ознаки, що найбільше визначають прогностичний стан хворого на ГХ ІІ стадії з МС, зокрема цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м².

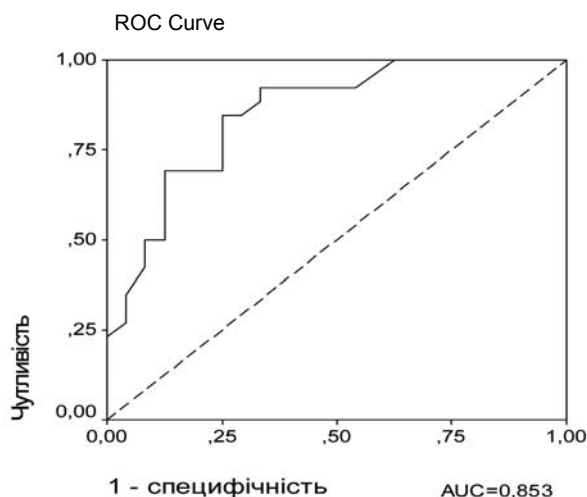


Рис. 3. Крива операційних характеристик (ROC-крива) побудованої моделі виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання при використанні 4 ознак (цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >4 2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >4 9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м²).

Таблиця 3

Прогностичне значення факторних коваріанс у логістичній регресійній моделі щодо ризику виникнення прогностично несприятливого васкулярного ремоделювання

Фактор впливу	Значення коефіцієнта прогнозування, b±m	Рівень значущості відмінності коефіцієнта прогнозування від 0	Відношення шансів	
			M	95% ВІ
Індекс маси тіла > 25 кг/м ²	-7,4±1,90	0,03	0,70	0,54–0,96
Концентрація лептину > 9,5 нг/мл	-9,1±1,37	0,040	0,68	0,44–0,90
Концентрація ендотеліну-1 > 2,5 фмоль/мл	-11,30±1,10	0,04	0,54	0,32–0,70
Цукровий діабет 2 типу	-12,7±1,20	0,05	0,50	0,28–0,80
Вік	-2,40±0,20	0,03	0,82	0,72–1,12
Чоловіча стать	-0,80±0,30	0,02	0,86	0,76–1,10
АГ	-10,30±0,15	0,04	0,72	0,54–0,93
Рівень ліпопротеїдів низької щільності > 3,7 ммоль/л	-5,46±1,44	0,02	0,83	0,77–0,92
НОМА-ІR	-3,18±1,44	0,01	0,88	0,76–0,96
Const	1,0±0,10	0,14	1,02	0,99–1,10

Результати ROC-аналізу для варіанс цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м² як прогностичних індикаторів виникнення несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання у пацієнтів на ГХ II ст. з МС

ROC-характеристики	Варіанси			
	Концентрація лептину >9,5 нг/мл	Цукровий діабет 2 типу	Індекс маси тіла >25 кг/м ²	Концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл
AUC	0,78±0,04	0,82±0,02	0,66±0,04	0,80±0,03
Чутливість %	78	60,5	73,3	77,8
Позитивна прогностична цінність, %	51	41	53	42
Специфічність, %	68	75	71	78
Відношення правдоподібності позитивного результату, %	8,6	12,3	3,3	8,3

Примітка: МС – метаболічний синдром, AUC – площа під кривою.

На виділеному наборі факторних ознак побудовано лінійну модель прогнозування виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання. На *рис. 3* наведено криву операційних характеристик побудованої моделі (ROC-крива). Отримані дані свідчать про наявність досить високого сукупного прогностичного потенціалу 4 ознак (цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м²) у відношенні потенційно несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання.

У подальшому спробували отримати дані щодо чутливості та специфічності зазначених ознак при їх ізольованому використанні. Результати ROC-аналізу наведено в *таблиці 4*. Як свідчать отримані дані, найбільшу величину площі під кривою отримано для показника цукровий діабет 2 типу (AUC=0,82±0,02). При цьому необхідно підкреслити, що значення AUC для концентрації лептину та ендотеліну-1 (AUC=0,78±0,04 та AUC=0,80±0,03 відповідно) вірогідно (P<0,05 для обох випадків) перевищували ті, яким притаманна ознака індексу маси тіла >25 кг/м² (AUC=0,66±0,04). Крім того, для таких варіанс, як концентрації лептину та ендотеліну-1 позитивна прогностична цінність була значно вище за таку, що верифікувалась для інших факторіальних ознак при зіставленій величині специфічності. З іншого боку, найбільше значення відношення правдоподібності позитивного результату тесту зареєстровано для ознаки цукровий діабет 2 типу.

Отже, при ізольованому використанні щодо прогнозування несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання ознака цукровий діабет 2 типу значно переважає інші факторіальні ознаки за специфічністю та відношенням правдоподібності позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю біологічним маркерам, зокрема циркулюючим концентраціям лептину та ендотеліну-1.

Враховуючи ці дані, здійснено додатковий аналіз щодо визначення найоптимальнішої точки розподілу плазмового вмісту лептину та ендотеліну-1, що могли б мати

найбільший прогностичний потенціал щодо визначення ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання. Результати аналізу наведено на *рис. 4*.

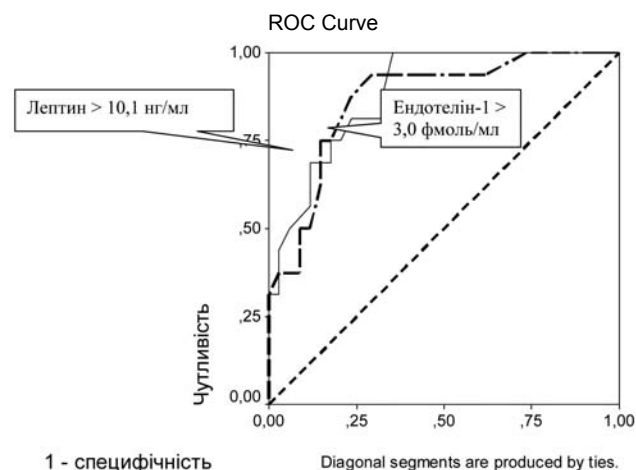


Рис. 4. Визначення оптимальної точки розподілу плазмового вмісту лептину та ендотеліну-1 при прогнозуванні ризику виникнення несприятливого кардіального та васкулярного ремоделювання. Результати ROC-аналізу.

Як свідчать отримані дані, точками розподілу оптимальної концентрації для лептину та ендотеліну-1 є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно. Водночас, концентрація лептину більше 9,5 нг/мл має вираженіший предикторний потенціал у відношенні кардіального ремоделювання ніж рівень ендотеліну-1. Прогностична цінність концентрації останнього вище 2,5 фмоль/мл у відношенні виникнення васкулярного ремоделювання переважає таку у лептину. Це засвідчує, що точки розподілу плазмових вмістів лептину та ендотеліну-1 при прогнозуванні сумарних ризиків (кардіальне + васкулярне ремоделювання) є дещо вищими від тих, що асоціюються з ізольованим прогностичним потенціалом зазначених гормонів у цьому відношенні.

Отже, ізольоване використання біологічних маркерів МС з метою визначення ризику виникнення несприят-

ливого кардіоваскулярного ремоделювання навіть при перевищенні відповідних точок розподілу оптимальної концентрації для лептину та ендотеліну-1 (10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно) поступається потужності прогностичної моделі, побудованій на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м²) і віддзеркалює сумарний прогностичний потенціал визначених факторіальних коваріанс.

У результаті здійсненого дослідження підтверджено наявність тісної асоціації між адипоцитарною дисфункцією, надлишковою продукцією ендотеліну-1 та вираженістю кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на ГХ II стадії з МС. Разом з цим, ізольоване використання деяких традиційних факторів ризику з метою утворення прогностичної моделі виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання виявилось менш результативним порівняно з кластером ознак, зокрема цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м².

Отримані дані є зіставленими з такими у деяких дослідників, які вважають, що додавання у прогностичні моделі біологічних маркерів МС підвищує сумарний предикторний потенціал останніх [9]. Можна припустити, що такий підхід може бути особливо потужним у молодих пацієнтів, а також у дітей і підлітків, у яких традиційні шкали оцінки ризику не є оптимальними [10]. З іншого боку, такий висновок відповідає сучасній тенденції щодо використання поняття МС як особливої фенотипічної ознаки кардіоваскулярного ризику [11]. Припускаємо, що отримані дані можуть мати практичне значення при проведенні програм стратифікації пацієнтів з ГХ у групи ризику за індивідуалізованими критеріями.

Висновки

Прогностична значущість моделі, побудованої на чотирьох ознаках (цукровий діабет 2 типу, концентрація ендотеліну-1 >2,5 фмоль/мл, концентрація лептину >9,5 нг/мл та індекс маси тіла >25 кг/м²), є оптимальною для стратифікації пацієнтів на ГХ II стадії з МС у групи ризику виникнення несприятливого кардіоваскулярного ремоделювання.

При ізольованому використанні при прогнозуванні кардіального та васкулярного ремоделювання ознака цукровий діабет 2 типу значно переважає інші предиктори за специфічністю та відношенням правдоподібності

позитивного результату, але поступається за чутливістю та позитивною прогностичною цінністю лептину та ендотеліну-1.

Точками розподілу оптимальної концентрації лептину та ендотеліну-1 щодо визначення ризику виникнення кардіоваскулярного ремоделювання при ізольованому аналізі вмісту цих гормонів є 10,1 нг/мл та 3,0 фмоль/мл відповідно.

Список літератури

1. Амбросова Т.М. Роль гіперінсулінемії у формуванні порушень адипокінового профілю у хворих із артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла й ожирінням / Т.М. Амбросова // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 47–54.
2. Андреев Є.В. Лікування артеріальної гіпертензії у 2007 році: жодних компромісів / Є.В. Андреев // Серце і судини. – 2008. – №1 (21). – С. 6–8.
3. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / Горбась І.М. // Укр. кардіол. журн. – 2007. – №2. – С. 21–25.
4. Передерий В.Г. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Передерий В. Г., Безюк Н. Н. // Укр. кардіол. журн. – 2002. – №6. – С. 109–114.
5. Хворостинка В.Н. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Механизмы формирования сосудистых поражений / Хворостинка В.Н., Ильченко И.А., Моисеенко Т.А. // Укр. терапевт. журн. – 2006. – №1. – С. 101–104.
6. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition / Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
7. Asmi M.H. A practical guide to echocardiography / Asmi M.H., Walsh M.J. – London: Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
8. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin / C.M.Chu, P. Cosper, F. Orio [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 194, №1. – P. 100–104.
9. Lau C.-H. Novel adiponectin-resistin (AR) and insulin resistance (IRAR) indexes are useful integrated diagnostic biomarkers for insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome: a case control study / C.-H. Lau, S. Muniandy // Cardiovascular. Diabetology – 2011. – №10. – P. 8–26.
10. Researching Effective Strategies to Improve Insulin Sensitivity in Children and Teenagers – RESIST. A randomised control trial investigating the effects of two different diets on insulin sensitivity in young people with insulin resistance and/or pre-diabetes / S. P. Garnett, L. A. Baur, M. Noakes [et al.] // BMC Public Health. – 2010. – №10. – P. 575–585.
11. Tenenbaum A. «The metabolic syndrome... is dead»: These reports are an exaggeration / A. Tenenbaum, E. Z. Fisman // Cardiovascular. Diabetology. – 2011. – №10. – P. 11–14.
12. Widlansky M.E. The clinical implications of endothelial dysfunction / M.E. Widlansky, N. Gokce, J. Keaney // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 4.

Відомості про автора:

Милославська Ю.О., заочний аспірант каф. терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України».

Надійшла в редакцію 08.07.2012 р.